

Année ~~1954~~

1955

N° 27

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par

VESSERE Marcel
Né le 12 Janvier 1927
à St GENES-CHAMPAGNE (Puy-de-Dôme)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION CLINIQUE
CONTRIBUTION. A L'ETUDE DE L'INFLUENCE
DE L'ACTH ET DE LA CORTISONE SUR
LA REACTIVITE TUBERCULINIQUE.

Président :
Monsieur le Professeur BARIETY

Editions A.G.E.M.P.

Nom du candidat : VESSERE

Prénoms : Marcel

N°

Date de soutenance :

1

VESSERE Marcel.
A propos d'une observation clinique. Contribution à l'étude de l'influence de l'ACTH et de la cortisone sur la réactivité tuberculinique.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Dact. In-4° 30 p.
Ed. AGEMP 1954

2

VESSERE Marcel.
A propos d'une observation clinique. Contribution à l'étude de l'influence de l'ACTH et de la cortisone sur la réactivité tuberculinique.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Dact. In-4° 30 p.
Ed. AGEMP 1954

3

VESSERE Marcel.
A propos d'une observation clinique. Contribution à l'étude de l'influence de l'ACTH et de la cortisone sur la réactivité tuberculinique.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Dact. In-4° 30 p.
Ed. AGEMP 1954

4

VESSERE Marcel.
A propos d'une observation clinique. Contribution à l'étude de l'influence de l'ACTH et de la cortisone sur la réactivité tuberculinique.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Dact. In-4° 30 p.
Ed. AGEMP 1954

Année 1954

N°

T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par

VESSERE Marcel
Né le 12 Janvier 1927
à St GENES-CHAMPAGNE (Puy-de-Dôme)

Présentée et soutenue publiquement le

T I T R E

A PROPOS D'UNE OBSERVATION CLINIQUE
CONTRIBUTION. A L'ETUDE DE L'INFLUENCE
DE L'ACTH ET DE LA CORTISONE SUR
LA REACTIVITE TUBERCULINIQUE.

Président :
Monsieur le Professeur BARIETY

Editions A.G.E.M.P.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN - BRINDEAU - CADENAT - CARNOT - CHABROL -
CHEVASSU - CHIRAY - CLERC - DELBET - GOUGEROT (H) -
GUILLAIN - HARVIER - LAUBRY - LEMAITRE - LEMIERRE -
LHERMITTE - LIAN - LOEPER - MARION - MATHIEU -
MOCQUOT - MULON - OLIVIER (E) - OMBREDANNE - SANNIE -
SEZARY - TANON -

DOYEN Léon BINET
(Membre de l'Institut)

ASSESSEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education Nationale et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale	VERNE (J)
Cancérologie Médicale et Sociale .	HUGUENIN (R)
Carcinologie	OBERLING
(Hôtel-Dieu	BROCQ (P)
Cliniques (Broussais	DE GAUDARD D'ALLAINES
chirurgicales (Salpêtrière	MONDOR (H)
(Cochin	QUENU (J)
Clinique Chirurgicale réparatrice et Orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de Cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de Chirurgie Infantile et d'Orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie Pleuro-pul- monaire	MONOD (R)
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture	LELONG (M)
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang	CHEVALIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R)
Cliniques des Maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)

- II -

Clinique du Diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R)
Clinique Gynécologie	FUNCK-BRENTANO
Clinique Médicale d'Hydro-clima- tologie thérapeutique	JUSTIN-BESANCON
Clinique Médicale Propédeutique ...	PASTEUR-VALLERY-RADOT
(Tarnier ..	LANTUEJOUL (P)
Cliniques Obstétricales (Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
(Port-Royal	LACOMME (M)
Clinique Ophthalmologique	ELTER (E)
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	AUBIN (A)
Clinique Physio-Pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C)
Clinique Psychiatrique Infantile ..	HEUYER (C)
Clinique Rhumatologique	COSTE (F)
Clinique Stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique Thérapeutique Chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique Thérapeutique Médicale ...	LEMAIRE
Clinique Urologique	FEY (B)
Embryologie	GIROUD (A)
Génétique	LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	MOUQUIN (M)
Histologie	CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de la première enfance	CATHALA (J)
Hygiène et Médecine Préventive	JOANNON (C)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine Légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et Histoire Naturelle Médicale	GAILLIARD (H)
Pathologie Chirurgicale	N
Pathologie Exotique	LAVIER (G)
Pathologie Expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	N
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A)
Physiologie	SINET (L)
Physique médicale	STROHL (A)
Radiologie Médicale	DESGREZ (H)
Technique Chirurgicale	MOULONGUET (P)
Thérapeutique	TURPIN (R)
Chaire de la Clinique Médico- Sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN

- III - 6 PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRE DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	(DELMAS (A)
	(DEBEYRE (J)

Anatomie Pathologie	GAUTHIER-VILLARS Mlle P. Pr. s. ch. BUSSE (F) GOUYGOU
Bactériologie	FASQUELLE (R) NEVOT (A)
Biologie Médicale	BOURLIERE
Chimie Médicale	ETTORI (J) Pr.s.Ch. JAYLE (MF) Pr.s.Ch. SCHAPIRA (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT
Histologie	BUILLARD Pr.s.Ch. COUJARD (R)
Hydrologie	DEBRAY (C)
Hygiène	BOYER DUPARIS (M)
Médecine Légale	DEROBERT (L) HADENGUE GAULTIER (M)
Neuro-Chirurgie	DAVID
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique	GRASSET (J) LEPAGE (F) MAYER (M) MERGER (R) PAVINA (J) VARANGOT (J) MORIN
Ophtalmologie	OFFRET (G) DESVIGNES (P)
Orthopédie	JUDET
Oto-Rhino-Laryngologie	HALPHEN (E) P.s.ch. AUBRY MADURO (R) BRUMPT (L)
Parasitologie	CHABAUD
Parasitologie Coloniale	ABOULKER (P)
Pathologie Chirurgicale	BAUMANN (J) GOSSET (J) HUGUIER (J) LAURENCE (G) LEGER (L) OLIVIER (Cl) PADOVANI (P) LORTAT-JACOB POILLEUX (M) ROUX RUDLER (J.C.) VERNE (J.M.)
Pathologie Expérimentale	MERKLEN (P) BERNARD (J) BOUDIN (G)

IV -

Pathologie Médicale	CASTAIGNE (P)
	CONTE (M)
	DECOURT (J)
	DOMART (A)
	DREYFUS (Gilbert)
	FAUVERT (R)
	HAMBURGER (J)
	KOURILSKY (R)
	MILLIEZ (P)
	PERRAULT (M)
	RAMBERT (P)
	THIEFFRY (St)
	TURIAF (J)
	LAROCHE
	PEQUIGNOT
	LAMOTTE
Pédiatrie	LAPLANE (R)
	MARÉE (J)
Pharmacologie	LEVY Mlle Pr. s.ch.
	CHEYMOL (J.H.) Pr.s.ch.
Physique Médicale	DJOURNO (A)
	GOUGEROT (L)
Physiologie	BARGETON (D) Pr. s. ch.
	PARROT (J.L.)
Phtisiologie	KREIS
Psychiâtrie	BARUK (H)
Psychiâtrie Infantile	MICHAUX (L)
Stomatologie	CHAPUT Mme
	CERNEA
Puériculture	JOSEPH
Thérapeutique	PERRAULT Chargé de l'Enseignement.
Urologie	KUSS (R)

III - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le Service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique
Chirurgicale), LE LORRIER (V) (Obstétrique),
AJDVAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique Chirurgicale	AMELINE (A)
	MENEGAUX (G)
	PATEL (J)
	SICARD (A)

MM.

Clinique Médicale	BROUET (G)
	CACHERA (R)
	GARCIN (J)
	HAGUENEAU (M)
	MARCHAL (G)
	SOULIE (E)
Clinique Obstétricale	DIGONNET (L)
	EGALLE (G)
Clinique Ophtalmologique	RENART (G)
Clinique Urologique	COUVELAIRE (R)

MM.

Secrétaire de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire Adjoint	Mlle CHANTREUIL (F)

Conservateur	Dr. A. HAHN
Bibliothécaires	M. DOUAN (G), Mlles DUMAITRE (P), GOICHO (AM), LE NOIR (G), METIN (F)

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

Dont la tendresse et l'inlassable
dévouement m'ont constamment
soutenu au cours de mes études.

A mes Frères et Soeurs

Affectueusement ils surent
nous donner courage et
confiance dans notre travail.

A mes nièces et neveux

A mes amis

A tous les miens

A Monsieur le Professeur BARIETY

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

Avec toute notre gratitude
et notre profond respect.

A notre Maître, le Docteur Jean MEZARD

Médecin au service des voies respiratoires
de l'Hôpital d'Aurillac,

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse,

Avec toute ma gratitude,

Respectueux hommage.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Qu'ils veuillent trouver ici
l'expression de notre profonde
reconnaissance pour l'enseignement
qu'ils nous ont donné.

INTRODUCTION

Il y a maintenant cinq ans que nous connaissons l'ACTH et la cortisone, et leurs préparations se sont avérées comme de très précieux moyens thérapeutiques au cours d'affections très diverses. L'étude poursuivie, l'abaissement de leur prix de revient feront sans doute s'étendre encore leur champ d'application. Cependant leur emploi pose encore des problèmes nombreux et difficiles quelquefois même irrésolus, et l'on connaît par des observations la possibilité d'aggravation ou même de déclenchement d'une tuberculose chez un sujet qui en était guéri ou en était indemne, affection qui revêt alors une forme extrêmement grave, avec grande tendance à la généralisation. Le mécanisme de cette action nous échappe encore, mais ces constatations malheureuses ont conduit certains auteurs à la recherche expérimentale chez l'animal et chez l'homme des effets biologiques de ces hormones, en particulier sur les processus allergiques et immunitaires.

C'est là une importante question d'actualité, non encore élucidée, mais au seuil de notre carrière médicale durant laquelle nous pensons avoir beaucoup à utiliser ces hormones, il nous a paru intéressant de réunir certains travaux dont elle a été l'objet et d'y ajouter une observation personnelle recueillie à l'Hôpital d'Aurillac (Service des voies respiratoires).

Nous envisagerons à tour de rôle les modifications de la réaction cutanée à la tuberculine chez l'animal et chez l'homme, traités par l'ACTH ou la cortisone, l'étude des effets de ces hormones sur les réactions générales à la tuberculine, leur action sur certains phénomènes immunologiques tels que la formation d'anticorps, leur action sur la réaction inflammatoire, sur la fonction surrénalienne. Puis nous ferons une brève revue des théories proposées à l'explication des faits observés, en montrant au passage que cette question épineuse et complexe n'est pas résolue et n'a reçu jusqu'à présent que des solutions d'attente.

Avant de commencer ce travail, nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à notre Maître, le Docteur J. MEZARD qui nous a donné ce sujet et

nous a guidé durant sa réalisation, et à Monsieur le
Professeur BARIETY qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

OBSERVATION

Mlle Yvette L., 17 ans, employée d'hôtel a toujours vécu en excellente santé jusqu'au 1er Juin 1953. On ne relève aucun antécédent pathologique grave, chez elle, ni chez ses parents.

Histoire de la maladie -

- Le 1er Juin 1953, elle présente une violente céphalée, des frissons, des sueurs abondantes, et une poussée de température à 40; le 2 Juin, apparaissent des douleurs thoraciques dans la région précordiale, mais l'auscultation ne révèle rien.
- Le 3 Juin, surviennent des douleurs polyarticulaires vives, prédominant aux genoux qui rendent tout contact même léger insupportable. On ne relève cependant pas de fluxion articulaire manifeste, et en trois jours, retour à la normale.
- Le 4 Juin, on relève une baisse modérée de la température à 38,7, 38,9 et l'état se maintient stationnaire durant quelques jours.
- Le 14 Juin, apparition d'un frottement péricardique qui occupe bientôt toute la région précordiale, frottement doux d'abord, devenant rapidement râpeux, perceptible aussi bien en diastole qu'en systole. La malade entre à l'Hôpital le 16 Juin.

Examen à l'entrée, le 16 Juin -

- Etat général florissant, température 38,9. Les douleurs précordiales ont à peu près disparu, mais la malade présente une petite toux fréquente très sèche.
- A l'auscultation, le frottement péricardique reste inchangé.
- La radiographie montre l'ombre cardiaque très légèrement augmentée de volume. Transparence pulmonaire normale.

Devant ce tableau clinique, on pense à une péricardite rhumatismale et le traitement suivant est institué :

ACTH : 75 mgr par jour en 4 fois
Salicylate de soude I.V. : 2 gr.
Chlorure de potassium
Camphre.

En outre, on pratique le lendemain 17 Juin :
une cuti-réaction à la tuberculine, une vitesse de sédimentation qui se révèle très accélérée :

1 h : 65 mm
2 h : 130 mm
24 h : 135 mm

Sous l'influence de ce traitement, on assiste à une sédation importante de la température à 37,6, 37,8, avec diminution d'amplitude de ses oscillations journalières.

La cutiréaction est négative. La Tension artérielle suivie quotidiennement se maintient à 10/6.

- Le 18 Juin, le frottement a diminué d'étendue; les bruits du cœur s'assourdissent, la matité cardiaque augmente. Un orthodiagramme montre une ombre cardiaque peu battante, élargie :

D'G : 14 cm	Rappelons les chiffres normaux:	D'G : 10 cm
D'G' : 16 cm		D'G' : 11,6
G G' : 10 cm		G G' : 7,5

Un épanchement important s'est donc constitué.

- Le 22 Juin : le frottement péricardique a disparu. Les bruits du cœur se sont encore assourdis, et on note la présence d'un syndrome de PINS.

Un nouvel orthodiagramme :

D'G : 14.5
D'G' : 16.5
G G' : 10,5

L'ombre cardiaque est devenue plus importante, plus arrondie, plus globuleuse.

Devant l'abondance de l'épanchement, l'absence de maladie rhumatismale caractérisée dans ses antécédents, et l'échec du traitement antirhumastimal, la probabilité de péricardite tuberculeuse se fait jour; on décide d'arrêter l'ACTH.

- Le 23 Juin, on institue un traitement par la streptomycine - 1 gr. par jour

Et on fait de nouveau : une cutiréaction à la tuberculine
une intradermoréaction : 3 unités.

- Le 25 Juin, la lecture révèle une réactivité tuberculinique nulle.
Le 26 Juin : Nouvelle intradermo : 50 unités.
- Le 28 Juin : c'est-à-dire 6 jours après l'arrêt de l'ACTH, toutes les cutiréactions et intradermoréactions deviennent brusquement positives, et sur un mode d'exagération : large papule érythémateuse et induration importante.
- Le 2 Juillet, nouvel orthodiagramme :
D'G : 16
D'G' : 16,5
G G' : 11,5

L'ombre cardiaque est encore agumentée, arrondie, globuleuse.

Une ponction péricardique est tentée, mais la malade pusillanime s'y refuse bientôt.

On augmente la dose de streptomycine : 2 gr. et on adjoint le P.A.S. intraveineux.

- Le 6 Juillet : le frottement péricardique reparaît.
Nouvel orthodiagramme : D'G : 12
D'G' : 15
G G' : 9

L'amélioration est considérable et rapide. La température est lentement revenue oscillante entre 37 et 38.

- Le 20 Juillet : température normale. Le frottement a disparu de nouveau. L'état général est très bon.
- Le 26 Juillet, la malade sort guérie de l'hôpital, surveillée médicalement à domicile.

Commentaires -

Bien que la preuve bactériologique de péricardite tuberculeuse n'ait pas été possible, la clinique, l'abondance de l'épanchement, l'évolution favorable sous l'influence de la streptomycine, sont sans doute suffisants pour confirmer ce diagnostic. La malade présentait donc de toute évidence un état d'allergie, mais celui-ci n'a pas été révélé par les épreuves cutanées habituelles, répétées, au cours d'un traitement hormonal par l'ACTH.

Nous avons assisté à l'extinction de la réactivité tuberculinique, extinction précoce : la première cuti-réaction ayant été faite 15 heures après le début du traitement, extinction intense (absence de réponse à une sollicitation tuberculinique forte : 3 unités, mais extinction transitoire, avec exagération manifeste de la réponse retardée.

Cette constatation nous a incité à l'étude des effets de l'ACTH et de la cortisone sur l'allergie tuberculinique par la recherche des travaux expérimentaux qui s'y rapportent d'où l'idée du présent travail.

I - ACTH, Cortisone, et réaction cutanée à la tuberculine. On a étudié l'effet de l'ACTH et de la cortisone sur l'allergie cutanée chez l'homme et chez l'animal.

A - Sensibilité cutanée chez l'homme.

FREEMAN pratique chez Cinq tuberculeux pulmonaires une cure d'ACTH durant cinq semaines, et observe durant cette période la négativation des réactions tuberculiniques.

LE MAISTRE et THOMPSETT testent chez 7 tuberculeux la dose minima de tuberculine capable de déclencher une réaction cutanée lisible. Ils soumettent ensuite ces malades à une cure d'ACTH et observent chez 4 d'entre eux la disparition des réactions tuberculiniques.

Après le traitement l'allergie réapparaît, tardivement cependant pour 3 malades qui présentèrent par la suite les manifestations tuberculeuses les plus graves. Ces auteurs voient ici un argument en faveur d'une altération des réactions immunitaires par le traitement hormonal.

Pierre BOURGEOIS et ses collaborateurs ont repris cette étude sur 5 tuberculeux graves, testés par intradermo réaction : - avant le traitement
- le 5ème jour du traitement
- 10 jours après le traitement
et soumis à une cure d'ACTH.

L'intensité de la réponse était appréciée quantitativement par la méthode allergométrique de LOTTE, et les résultats sont les suivants :

- avant le traitement chez 4 malades l'Id.R fut positive.
chez le 5ème, l'Id.R fut faiblement positive.
- Pendant le traitement : elle fut trouvée momentanément plus forte chez 2 malades, inchangée chez tous les autres.
- Après le traitement : retour à l'intensité préalable.

LONG et FAVOUR étudient à leur tour les réactions tuberculiniques chez 35 sujets soumis au traitement hormonal (cortisone ou ACTH) à des doses variables faibles, moyennes ou fortes pendant une durée courte ou prolongée.

ACTH : 45 à 200 mgr par jour x 10 à 90 jours

Cortisone : 100 à 200 mgr par jour x 7 à 40 jours.

Ils constatent :

- une diminution des réactions à la tuberculine dans la moitié des cas, mais non l'extinction.
- une réapparition des I. d.R. anciennes (faites 1 à 3 semaines avant l'arrêt du traitement) dans un délai variable de 7 à 28 jours après la fin de ce traitement.
- une nouvelle extinction si le traitement est réitéré.
- une nouvelle apparition si celui-ci n'est pas poursuivi au-delà de 1 à 3 semaines.

L'action de la cortisone ou de l'ACTH apparaissent ici parfaitement démonstratives.

PARAT et DESBORDES constatent également des modifications de la réaction tuberculinique chez des sujets soumis au traitement hormonal, et rappellent à ce propos que l'extinction a été observée par NOBECOURT à la fin de la grossesse et dans la période post-partum. L'élévation considérable dans les humeurs du taux des corps stéroïdes, et en particulier de la cortisone en serait responsable, ainsi que l'aggravation de la tuberculose qu'il est classique d'observer à cette période.

FISCHEL et ses collaborateurs n'ont pas retrouvé de modifications de la réaction tuberculinique aux doses cliniques habituelles de l'ACTH et de la cortisone, sauf chez un malade traité par de très fortes doses.

GOLDMAN montre que la cortisone et l'ACTH diminuent mais ne suppriment pas la réaction tuberculinique cutanée chez l'homme. Elles ont un effet inhibiteur seulement.

COSTE et ses collaborateurs testent 15 malades (14 rhumatisants, 1 érythrodermie survenue après traitement pour tuberculose) par l'injection intradermique de 3 unités I.P de la tuberculine :

- avant tout traitement hormonal
- 3 jours après le début du traitement
- 1 mois après.
- 5 jours après l'arrêt.

Les résultats sont appréciés par 2 procédés :

- allergométrie : mesure de la surface en mm²
- délai d'apparition de la réaction maximum

Sur 15 malades :

- 10 ont présenté une augmentation de la réaction 5 jours après le début du traitement
- 5 ont vu leur réaction s'atténuer dès le 5ème jour, parmi lesquels 2 ont présenté une augmentation de la R. après 30 jours de traitement.

Il y a donc, dans 75% des cas environ exagération de la réponse cutanée à la tuberculine, sous l'influence de la cortisone ou de l'ACTH.

H. VOLLMER et ses collaborateurs ont étudié l'action locale de la cortisone sur 9 sujets volontaires hypersensibles. Ces auteurs injectent dans le derme

- 1 - un mélange constitué par :
- cortisone : 0,05 cc de la sol.commerciale (1,25 mgf)
 - tuberculine : 0,05 cc de la sol. à 1/10.000
- sur l'avant-bras.

2 - Comme témoins :

tuberculine : 0,05 cc
sérum physiologique : 0,05 cc

et cortisone : 0,05 cc
 sérum physiologique : 0,05 cc

Les réactions lues toutes les 24 heures
font apparaître :

- Dans chacun des neuf cas, une diminution considérable de la réaction n° 1 par rapport aux témoins.
- Dans 7 cas sur 9, existence de prurit dans la réaction à la tuberculine seule, totalement absent pour la Réaction : tuberculine plus cortisone.

La numération du sang local fait apparaître une diminution des lymphocytes. Le test de Schick étudié par la même méthode est lui aussi diminué, tant dans sa manifestation érythémateuse que sur l'induration. Comme il n'intervient pas ici de réaction antigène-anticorps, ces auteurs concluent à une influence sur la réactivité des tissus en général, sans exclure toutefois l'intervention possible et conjuguée sur la réaction antigène anticorps par la tuberculine, mais rien n'est prouvé.

Enfin l'action de la cortisone n'est que temporaire, et dans 1/3 des cas environ la réaction se ravive au 5ème jour.

E. BERNARD et KREISS ont également étudié l'action de la cortisone employée localement; chez 4 sujets volontaires, ils injectent de la tuberculine dans le derme selon la technique suivante :

Deux solutions de tuberculine au 1/10 et au 1/100 sont obtenues par l'adjonction de cortisone à 25 mgr par cm³. Sous le volume de 0,1 cc ils introduisent 2,25 à 2,47 mgr de cortisone avec 0,01 à 0,001 de tuberculine. Deux témoins sont obtenus en remplaçant la cortisone par du sérum physiologique. Chaque sujet reçoit donc 4 injections, et pour chacun d'eux, ces auteurs ont obtenu dans tous les cas des réactions de plusieurs centimètres de diamètre, très inflammatoires, absolument identiques entr'elles,

tandis que la réaction témoin à la cortisone pure a toujours été limitée à une minime papule, perceptible seulement au doigt.

Ainsi une concentration locale élevée en cortisone, bien supérieure à celle qu'on pourrait obtenir même par la mise en circulation de doses énormes du produit se montre totalement impuissante à modifier les réponses tuberculiniques cutanées. Ce résultat semble indiquer que l'affaiblissement obtenu par un traitement général ne relève pas d'une action directe de la cortisone.

Commentaires -

L'examen de ces divers travaux fait apparaître le mésaccord des expérimentateurs, tant à la lecture des réactions qu'à l'interprétation qui en est faite, et l'affaiblissement de l'allergie cutanée est loin d'être un fait unanimement reconnu.

B - Sensibilité cutanée chez l'animal.

STOERK et ses collaborateurs vaccinant des cobayes avec des bacilles tuberculeux humains traités par la chaleur ont mis en évidence la suppression de la réaction à la tuberculine par la cortisone.

HARRIS S. et HARRIS T. travaillant sur des lapins rendus allergiques par le B.C.G. depuis 3 semaines observent la disparition de la sensibilité cutanée à la tuberculine et à un filtrat de B.C.G. sous l'influence de fortes doses quotidiennes de cortisone (34 mg par jour).

Ces auteurs font des constatations identiques sur le cobaye vacciné par le B.C.G. depuis 3 semaines, à la dose de 11 mgr par jour. Sur un total de 20 cobayes, ils observent 3 réactions douteuses, 17 réactions nulles, et au point d'injection une petite ulcération.

LONG et MILES sensibilisent des cobayes par le B.C.G. et les traitent 30 jours après par l'ACTH ou la cortisone à dose faible et prolongée :

- 1 mgr de cortisone durant 3 jours
- 1 dose unique non spécifiée d'ACTH

Ils trouvent la réponse cutanée très diminuée, presque disparue à la première lecture, mais 15 jours après elle est :

- sensiblement accrue chez les cobayes traités à l'ACTH : (x 1,75)
- considérablement accrue chez les cobayes cortisonés : (x 9)

LURIE et ses collaborateurs : Infectent des lapins avec une souche de BK humains virulents. Ils observent chez ces animaux traités par la cortisone à doses correspondantes à celles de la clinique humaine (1 mgr. x kg x j) durant 34 à 36 jours la suppression des réactions, quel que soit le degré de l'infection.

Ces auteurs font remarquer en outre que la cortisone n'a aucunement altéré les processus immunitaires puisque ces animaux montrent une résistance accrue vis-à-vis de l'infection.

BLOCH et ses collaborateurs inoculent deux cobayes avec des bacilles virulents : souche H. 37.Rv et les traitent à partir du même jour à la cortisone à dose élevée (5 à 10 mgr) pendant 27 jours. Ils interrogent la sensibilité tuberculinique au moyen d'une intra-dermoréaction à 0,01 de tuberculine brute, pendant et après le traitement.

Les réponses évaluées avec précision par mesure de l'étendue de la papule et de la zone nécrotique se montrent affaiblies mais non disparues, la zone érythémateuse est réduite de moitié, la zone nécrotique réduite des 9/10.

Ils n'observent pas de différence sensible par l'emploi de dose double de cortisone (10 mgr), mais les doses faibles 1. 2.3 mgr. sont sans action notable.

De même aucune diminution n'est observée si le traitement est institué 21 jours après l'inoculation virulente.

OSGOOD et FAVOUR étudient dans toute une série d'expériences sur le cobaye traité par l'ACTH la variation de la réaction cutanée à la tuberculine avant, pendant et après le traitement, le taux des anticorps avant et pendant le traitement, par la méthode de fixation du complément, la numération des lymphocytes et éosinophiles avant et pendant le traitement.

Dans une expérience portant sur 23 cobayes, sensibilisés au bacille chauffé ils trouvent :

- 1) Pendant le traitement - la suppression de la réaction 8 fois
- la diminution environ de moitié dans tous les autres cas.

Le taux des anticorps est soit augmenté, soit diminué, mais en gros non modifié.

Une diminution importante et constante du nombre des lymphocytes et des éosinophiles.

- 2) Après le traitement :

- 3 réactions négatives
- 4 réactions diminuées.
- les autres légèrement augmentées ou sensiblement identiques.

SHELDON et ses collaborateurs n'ont pas obtenu confirmation de ces résultats. Ils infectent des cobayes au moyen d'une souche de bacilles humains virulents : H.37.Rv (1 mgr.) Après 30 jours, ils commencent un traitement par la cortisone 4 mgr. par jour durant 6 jours.

L'extinction des réactions n'est pas retrouvée au bout de ce temps, et si l'érythème et l'induration semblent diminués, la nécrose centrale est par contre plus prononcée. Ces auteurs notent à l'étude histologique locale :

- une moindre prolifération fibroblastique et endothéliale.
- un retard des processus de réparation
- mais l'afflux des polynucléaires ne paraît pas modifié.

Ils en concluent que l'action de ces hormones ne porte pas sur les mécanismes immunologiques de type antigène-anticorps, mais plus généralement sur la réaction inflammatoire qu'elles diminuent.

Cette opinion rejoint à peu près celle d'Etienne BERNARD.

E. BERNARD et KREISS ont également repris cette étude de l'action de la cortisone sur l'allergie tuberculinique.

1) Sur l'établissement de l'allergie.

- 15 cobayes blancs reçoivent par voie sous-cutanée le 30 Janvier 1951 1 cm³ d'une culture de BK H 37 Rv (0,9 mgr)

5 sont traités depuis ce jour par 2 injections quotidiennes de 2,5 mgr. de cortisone.

Aux 11 et 19 jours, tous les animaux sont soumis à l'épreuve intradermique à la tuberculine (0,1 cc au 1/20). Les réactions ne sont pas retardées mais seulement diminuées en importance.

2) Sur l'allergie constituée.

- 4 cobayes sont inoculés le 18 Janvier 1950 avec 1/20 de mgr. de culture de BK H.37.Rv.

- Le 3 Avril, on pratique 3 intradermo-réactions simultanées à 0,005, à 0,001 et à 0,0001, lues le 6 Avril.

- Le 9 Avril, un traitement cortisoné est commencé : 2 injections quotidiennes de 10 mgr. de cortisone.

- Au 9ème jour, on renouvelle l'épreuve intradermique aux même taux. Les réactions sont un peu moins vives et un peu moins étendues. Une dose notable de cortisone administrée pendant 12 jours n'a donc pu supprimer les réponses cutanées, même pour une sollicitation tuberculinique faible, ne dépassant pas le seuil d'activité.

3) Action locale.

A l'injection dans le derme de 2 cobayes sensibilisés de 2,25 mgr à 2,47 mgr avec 0,01 à 0,001 de tuberculine, les réponses cutanées apparaissent dans le même délai, et présentent le même aspect, la même extension, la même nécrose centrale.

Ces auteurs concluent en disant que les faits rapportés semblent établir avec évidence que le mécanisme même, cellulaire ou humoral de l'allergie tuberculeuse n'est pas intéressé par le traitement à la cortisone et que celui-ci ne joue que sur les phénomènes inflammatoires cutanés.

DERBES et ses collaborateurs infectent des cobayes au moyen d'une souche virulente H 37.Rv et les traitent à partir de la veille par de la Cortisone à dose variable.

- A dose clinique, ils n'observent aucune différence significative à la lecture ni même à l'examen histologique.
- A dose 10 fois supérieure, ils notent les mêmes résultats.
- A dose 20 fois supérieure, la réaction inflammatoire est amoindrie, mais il n'y a pas d'extinction complète.

L'expérimentation avec l'ACTH leur a permis d'aboutir à des constatations similaires.

COSTE, P. BOURGEOIS et ses collaborateurs tuberculisent des cobayes avec une souche personnelle virulente de bacilles, et les traitent par la Cortisone à partir du même jour. 26 jours après ils pratiquent une intradermoréaction à la tuberculine brute au 1/10 et trouvent :

- dans 50% des cas, une réaction identique à celle des témoins ou un peu augmentée
- dans 50% des cas, une réaction identique ou un peu diminuée.

BRYGOO travaillant sur 60 cobayes divisés en 5 lots, au cours d'une série d'expériences a étudié également le comportement de l'allergie tuberculinique sous l'influence d'un traitement cortisoné.

Tous les animaux sont inoculés avec 1/500 de mgr de BK humains virulents souche Brévannes, et testés par intradermoréaction à la tuberculine brute au 1/10 (dose 1/10 de cc).

- les quatre premiers lots ont été vaccinés au BCG.
- certains lots seulement ont reçu de la cortisone
 - 4ème lot : 4 mois durant l'expérience
 - 2ème lot : depuis 3 semaines avant l'infection jusqu'à la fin
 - 3ème lot : 15 jours de traitement avant l'inoculation.

Résultats -

- Les réactions allergiques cutanées des lots d'animaux vaccinés traités à la cortisone ont diminué d'intensité dans des proportions notables dès les 15 premiers jours.

- Après l'inoculation virulente, les animaux non traités ont présenté des réactions allergiques persistantes et même augmentées.

- Les animaux inoculés de bacilles virulents ou non, et traités longuement ont présenté des réactions atténuées jusqu'au 70 j. environ, puis après les réactions étaient douteuses ou non interprétables. Mais cet auteur fait remarquer que la réaction est appréciée qualitativement et quantitativement en fonction de la dimension de la papule et de l'érythème, qui sont essentiellement de nature inflammatoire. En y regardant de plus près, la nécrose centrale secondaire, au point d'injection de la tuberculine apparaît dans des conditions de délai et d'importance sensiblement normales. Dès lors plutôt que d'une négativation de l'intradermoréaction, il s'agit sous l'influence de la cortisone d'une dissociation de ses composantes normales, parmi lesquelles l'élément inflammatoire non spécifique s'atténue ou disparaît, alors que l'élément spécifique paraît bien conservé. Sur de tels résultats, on ne peut pas conclure à un effet dépressif de l'hormone sur l'allergie tuberculinique, mais plutôt à son maintien.

Commentaires -

L'on ne manque pas d'être frappé par la multiplicité des travaux et des divergences quant aux résultats observés. Cependant la comparaison des conditions d'expérience fait apparaître quelques

différences, et peut expliquer dans une certaine mesure des constatations dissemblables.

1) Les auteurs n'ont pas observé de différence fondamentale entre la cortisone et l'ACTH dans leur influence sur les réactions cutanées.

2) Mais la dose journalière d'hormone employée a été très variable.

- HARRIS S. et HARRIS T. ont obtenu la suppression de la réaction par des doses 10 à 20 fois supérieures à celles utilisées en clinique humaine, chez des animaux vaccinés au BCG

- Au contraire, LONG et MILES obtiennent le même résultat avec 1 mgr par kg.

- Le rôle de la dose apparaît également important à DERBES, lequel n'obtient l'extinction qu'à des doses 20 fois supérieures aux doses cliniques habituelles; à BLOCH et ses collaborateurs qui n'obtiennent de diminution notable qu'à la dose de 5 mgr par jour.

3) Le rôle du mode de sensibilisation, et de l'intensité de l'allergie. La diminution ou l'extinction ont été obtenus plus facilement et plus fréquemment chez des animaux vaccinés au BCG ou avec une souche de BK tués par la chaleur : STOERK, HARRIS, LONG et MILES, OSGOOD et FAVOUR.

Elle est plus difficile chez des animaux infectés par des souches virulentes : H.37.Rv; BK humains: SHELDON, E. BERNARD et KREISS, BLOCHE et ses collaborateurs, DERBES, BRYGOO.

Ce rôle du degré de l'allergie apparaît également à la lumière des travaux d'E. BERNARD sur l'influence de la cortisone :

- Sur l'établissement de l'allergie. Cet auteur observe ici une diminution notable d'importance de la réaction.

- Sur l'allergie constituée. La réponse est ici un peu diminuée seulement.

Nous retiendrons donc en dernier résultat d'ensemble que la cortisone ou l'ACTH ont pour effet une diminution des réactions cutanées à la tuberculine, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, mais les auteurs ne sont pas aussi affirmatifs quant à la disparition ou la diminution de l'allergie, et comme

le fait remarquer BRYGOO : "L'intradermo réaction est une épreuve dont la lecture selon les normes usuelles est dépourvu de signification chez un animal traité à la cortisone; avant de parler de négativation, il faudrait être certain qu'il n'y a pas réaction inapparente parce que privée de ses manifestations inflammatoires".

L'influence de la cortisone sur l'allergie tuberculeuse doit donc être recherchée sur certains autres de ses aspects : réaction thermique, choc tuberculinique, phénomène de KOCH.

II - ACTION DE LA CORTISONE SUR D'AUTRES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE TUBERCULINIQUE

A - Réaction thermique et choc tuberculinique -

E. BERNARD a étudié la réaction thermique après injection sous-cutanée de tuberculine à doses croissantes jusqu'à l'obtention du choc tuberculinique mortel. Trois séries d'expériences ont été réalisées.

1) Animaux traités depuis le début de leur infection par deux injections quotidiennes de 2,5 mgr de cortisone.

2) Animaux allergiques traités pendant 12 jours avant l'expérience par 2 injections quotidiennes de 10 mgr de cortisone.

3) Animaux allergiques traités uniquement pendant l'épreuve par 1 à 4 injections quotidiennes de 2,5 à 20 mgr de cortisone.

4) Des animaux témoins.

Cet auteur obtient des résultats absolument comparables. Ni la préparation par la cortisone, ni l'injection au moment de l'épreuve n'ont modifié, abaissé ou retardé la réaction thermique.

Les animaux soumis au choc tuberculinique sont morts exactement dans les mêmes délais avec ou sans cortisone.

CUMMINGS provoque le choc tuberculinique chez des cobayes sensibilisés

- soumis au traitement par la cortisone
- témoins.

Il obtient le même taux de mortalité dans les deux groupes d'animaux d'expérience.

HARRIS S. et HARRIS T. étudient l'action de la cortisone à forte dose (11 mgr par jour) eu les effets de l'injection intrapéritonéale de BCG chez des cobayes sensibilisés par le BCG.

Les animaux cortisonés présentent des manifestations atténuées, et en particulier pas d'hémorragie ni d'hypertrophie des surrénales, contrairement aux animaux témoins. Ces auteurs voient ici une action spécifique de la cortisone sur l'allergie tuberculeuse puisque la même hormone est sans action sur le choc anaphylactique.

Cependant on pourrait objecter que les deux états, allergique et anaphylactique ne sont pas superposables, et que pour beaucoup d'auteurs l'anaphylaxie est un phénomène humoral provoqué par un brusque conflit antigène - antiborps, tandis que l'allergie serait essentiellement un phénomène tissulaire traduisant la sensibilité acquise des cellules. Le choc tuberculinique représenterait un phénomène différent de l'anaphylaxie par sa physiologie clinique et son caractère retardé.

B - Réaction viscérale à la tuberculine.

REINMUTH et SMITH sensibilisent des lapins par des bacilles non virulents souche R1v. Ils injectent dans un poulmon 30 à 40 jours plus tard une forte dose de tuberculine (250 mgr) par voie transtrachéale.

- L'animal présente une pneumonie grave avec nécrose au milieu d'un bloc hépatisé. Le maximum de la réaction est obtenu le 4ème jour et régresse ensuite.

- L'animal traité par l'ACTH à raison de 10 mgr par jour (2 à 3 kg) à partir de la 6ème heure avant l'injection de tuberculine présente une réaction très atténuée, de moindre étendue et sans nécrose. L'arrêt de l'ACTH laisse reprendre le cours de la pneumonie qui n'atteint cependant jamais la même gravité.

C - Phénomène de KOCH -

PARAF et DESBORDES étudient le comportement du cobaye cortisoné sensibilisé par une souche personnelle de BK (1/100 de mgr). Ils observent 60 jours après un chancre ulcéré avec adénopathie satellite, bon état général et intradermoréaction fortement positive.

Ils réinjectent ensuite 5 mgr de BK par voie intradermique.

- Les témoins présentent un phénomène de Koch typique.

- Les animaux traités présentent : - les uns un nouveau chancre ulcéré comme à la primo-infection

- Les autres ur empâtément rapidement caséifié avec adénopathie caséuse.

La cortisone a donc eu pour effet l'inhibition du phénomène de Koch dans son double aspect de sensibilisation et de résistance.

Cependant tous les auteurs ne sont pas d'accord, et P. BOURGEOIS et ses collaborateurs n'ont pas retrouvé ce résultat.

Commentaires -

La longue série des travaux que nous venons d'examiner concerne uniquement l'étude de l'influence de la cortisone sur diverses manifestations de l'allergie tuberculinique. Si nous n'avons pas retrouvé dans ses modifications d'intensité une diminution manifeste évidente pouvant être rendue responsable d'une déficience des résistances organiques de l'individu vis-à-vis de la tuberculose, et expliquant par là-même une aggravation de cette maladie, il ne faut pas oublier qu'elle n'est pas l'unique témoin de cette résistance acquise, et il nous faut envisager l'action de la cortisone sur les propriétés immunologiques en général. Nous n'avons pas à rappeler ici les rapports de l'allergie avec l'immunité, disons seulement que ce sont deux aspects conjoints, contemporains mais dissociables et nullement opposables, des mêmes réactions tissulaires vis à vis d'un virus ou de ses constituants antigéniques, et selon le mot de REILLY : "L'immunité est l'accident heureux d'une réaction allergique".

Nous envisagerons successivement le comportement de l'animal vis à vis de la réinfection, et l'étude de la variation du taux des anticorps au cours d'un traitement à la cortisone.

III - ACTH, CORTISONE et IMMUNITÉ

Nous venons de voir que la cortisone était capable d'inhiber le phénomène de KOCH, ou phénomène de refus. Celui-ci jouerait un assez grand rôle dans la protection vis à vis de la réinfection naturelle chez l'Homme; Cependant on ne devrait accorder à ce fait une trop grande valeur en clinique car pour que se réalise le phénomène il faut comme l'a montré en 1912 BRUNEL de SERBONNES, des conditions de temps et de doses. Il faut que le cobaye soit en pleine évolution tuberculeuse, qu'il présente déjà une certaine généralisation de cette infection. Il faut d'autre part que la dose de bacilles réinjectés soit forte. Le rôle protecteur de ce phénomène en clinique humaine est donc hypothétique. D'autre part, tous les auteurs ne sont pas unanimes à reconnaître son inhibition par la cortisone.

Dans un même ordre d'idées, certains auteurs ont étudié le comportement de l'animal vacciné, donc immun vis à vis d'une réinfection tuberculeuse.

A - Protection vaccinale et cortisone.

SOLOTOROWSKI et ses collaborateurs ont montré que les souris traitées à la cortisone se comportaient différemment vis à vis d'une réinfection virulente, suivant leur degré d'immunité acquise.

Ils infectent avec une souche virulente deux lots d'animaux :

- les uns sont neufs
- les autres ont été vaccinés au préalable par un vaccin chauffé. Un certain nombre d'animaux de chaque lot est traité à dater du jour de l'inoculation par 0,1 mgr de cortisone par jour. Ces auteurs constatent que chez les animaux préalablement vaccinés, la cortisone réduit la durée moyenne de survie de 2 à 20 jours. Chez les animaux non vaccinés au contraire, le même traitement se montre indifférent, la réduction de la durée de survie est nulle.

Dans une deuxième expérience, des animaux vaccinés sont infectés avec une souche de virulence atténuée. Certains sont soumis aux mêmes doses quotidiennes de cortisone. La durée de survie est nettement plus touchée que dans la première expérience chez les animaux traités.

Elle est réduite à 24 jours chez les animaux cortisonés,
à 40 jours chez les animaux
inoculés non cortisonés.

La cortisone se montre donc capable d'aggraver une tuberculose lente chez des animaux préalablement vaccinés.

Ces auteurs concluent à une inhibition de la protection vaccinale par la cortisone, et l'attribuent à une altération des processus immunitaires.

GREGORY et STOERK ont également retrouvé au cours de travaux que nous ne rapportons pas une perte de la protection vaccinale chez des animaux traités par la cortisone.

BRYGOO, au contraire, aboutit à des conclusions sensiblement différentes. Il étudie le comportement de cobayes vaccinés par le B.C.G., cortisonés ou non, devant une réinfection virulente, et il conclut ainsi :

"La résistance à l'inoculation virulente des animaux traités nous est apparue absolument analogue à celle des animaux non traités à la cortisone.

La cortisone qui a conditionné dans de nombreux cas une abondance anormale dans les organes des animaux traités des germes variés plus ou moins saprophytes n'a jamais provoqué chez ces animaux de prolifération analogue des bacilles BCG. Aucune culture d'organe des animaux vaccinés au BCG et traités à la cortisone sans inoculation virulente n'a donné de colonie de mycobactéries. Toute reprise de virulence du vaccin est donc exclue."

L'étude des propriétés immunitaires a été poussée par certains auteurs sur les variations du taux des anticorps.

B - Cortisone ACTH et taux des anticorps -

OSGOOD et FAVOUR n'ont pas trouvé de variations interprétables du taux des anticorps au cours du traitement de 23 cobayes par l'ACTH.

LURIE et ses collaborateurs travaillant sur le lapin n'observent pas d'abaissement sensible du taux des anticorps, cependant que leur réaction cutanée tuberculinique disparaît. Les animaux cortisonés présentent même une résistance accrue vis à vis de l'infection bacillaire.

STOERK, SOLOTOROWSKI ont montré une réduction du taux des anticorps chez le cobaye vacciné par une souche virulente de BK, traitée par la chaleur, et rapprochent cet abaissement à la disparition des réactions tuberculiniques.

Dans ce domaine encore, l'accord n'est pas fait, mais le serait-il, la valeur à lui accorder resterait néanmoins assez faible étant donnée l'infidélité des épreuves employées :

- Réaction de déviation du complément :
6 à 26% de réponses faussement positives.

- Recherche des agglutimines : 42 à 68% de réponses faussement positives et ceci au point de vue qualitatif seulement.

La valeur du chiffre du dosage est donc très relative, aussi d'autres chercheurs se sont adressés à de nouvelles méthodes.

C - Méthode de l'hémagglutination -
(Réaction de DUBOS MIDDLEBROOK)

Cette méthode consiste à mettre en évidence dans le sérum d'animaux ou de sujets infectés par le BK, des anticorps agglutinant spécifiquement les hématies sur lesquelles on a fixé un antigène bactérien par adsorption.

La méthode s'est révélée assez fidèle, et le taux d'agglutination rend compte de la richesse du sérum en anticorps. Mais dans l'esprit de ces auteurs, le taux des anticorps représente un test d'activité lésionnelle et non d'immunité. Dès lors, des modifications de ce taux doivent être interprétées avec beaucoup de prudence.

CUMMINGS a trouvé une légère diminution dans deux groupes d'animaux sur trois.

GERMUTH et OTTINGER obtiennent également une diminution des taux des anticorps de 60% par l'ACTH + importante pour la cortisone.

Mais cette diminution est temporaire, et deux jours après le traitement, le taux reprend sa valeur initiale.

D - En ce qui concerne les anticorps non spécifiquement tuberculeux, il a été montré cependant que la cortisone déterminait une chute certaine et importante de leur taux; cette action ne serait pas due à une accélération du catabolisme des protéines, mais plutôt à une diminution de leur formation, en supprimant la réaction cellulaire au stade de l'assimilation de l'antigène (SHERMAN W.B.) Nous ne savons pas si un tel mécanisme peut intervenir sur la formation des anticorps tuberculeux.

Commentaires -

Voici donc réunis, très résumés, quelques-uns des nombreux travaux expérimentaux chez l'homme et chez l'animal, concernant l'influence de la corticothérapie sur les propriétés allergiques et immunitaires, en matière de tuberculose. Les résultats ne sont pas concordants et n'ont pas réussi à donner la preuve décisive d'un déficit des défenses acquises de l'organisme. Le problème est irrésolu en ce domaine et la solution doit être recherchée par de nouveaux travaux. Cependant, devant certaines observations cliniques plus ou moins probantes, le rôle de la cortisone ne peut être exclu d'emblée, et nous avons jugé utile de réunir quelques hypothèses proposées à l'explication du mécanisme de l'action néfaste éventuelle de la cortisone chez un organisme tuberculisé.

IV - HYPOTHESES ET PATHOGENIE

Pour expliquer le mécanisme par lequel la cortisone et l'ACTH paraissent favoriser l'éclosion, l'aggravation ou le réveil d'un processus bacillaire, diverses hypothèses font intervenir une modification du terrain. Ces hormones semblent s'opposer aux réactions organiques normales vis à vis d'une agression microbienne et possèdent en outre le pouvoir de masquer les progrès de l'infection (chute de la fièvre, de la leucocytose) d'où double danger.

L'attention a déjà été attirée sur les risques d'infection au point d'injection, ou même risque d'infection générale lors de l'administration de ces produits. Mais en ce qui concerne la tuberculose, le mécanisme d'action est encore très obscur.

I - La liquéfaction rapide du caséum avec augmentation de l'expectoration a souvent été remarquée chez des tuberculeux traités par la cortisone, soit à la radiographie, soit même à la nécropsie. Elle expliquerait peut-être la réactivation d'un foyer ancien souvent caséifié, et une dissémination bronchogène concomitante.

II - Fonction surrénalienne -

Au cours de la tuberculose grave, un dysfonctionnement surrénalien a souvent été mis en évidence (P. BOURGEOIS, BROUET-RIVOIRE) et les auteurs évoquent les relations entre l'activité des cortico-surrénales et les processus immunitaires. La cortisone n'agirait-elle pas sur les infections en interférant sur la fonction surrénalienne et les mécanismes de défenses qu'elle contrôle?

- Chez les tuberculeux, on observe une diminution d'élimination urinaire des 17 ectostéroïdes, d'autant plus marquée que la tuberculose est plus grave, allant jusqu'à des chiffres comparables à ceux de la maladie d'Addison.

Est-ce une insuffisance rénale toxique liée au stress continu du . l'existence d'un foyer infectieux prolongé?

- Au 1er stade, la baisse des 17 céstostéroïdes pourrait témoigner d'une modification qualitative de la sécrétion qui augmenterait en hormones d'immunité nécessaires au syndrome d'adaptation.

A la phase cachectique, la disparition des 17 céto-stéroïdes serait due à l'épuisement glandulaire.

L'épuisement des surrénales peut aussi s'expliquer par une action du traitement hormonal. Le pouvoir inhibiteur de la cortisone, sur les sécrétions de la surrénale est prouvé en effet par une baisse des 17 céto-stéroïdes, et en cas de traitement prolongé par une tendance à l'insuffisance surrénalienne. Cet état d'insuffisance fonctionnelle pouvait contribuer à amoindrir la résistance aux agressions infectieuses.

III - TONUTTI et PETZER pensent que la cortisone peut intervenir sur l'infection tuberculeuse par deux mécanismes différents :

- La cortisone diminuerait la résistance organique vis à vis de la dissémination bacillaire.

- D'autre part, la cortisone est indispensable à l'établissement et au maintien d'une résistance normale vis à vis des toxines du bacille tuberculeux.

Un traitement antiinfectieux peut tuer une quantité importante de germes en libérant tout autant de toxines. L'amélioration de la fonction surrénalienne, est alors de mise, si celle-ci est atteinte.

IV - PARAF et DESBORDES rappelant la fréquence de la tuberculose au cours de la gestation, laquelle s'accompagne d'une fréquente inhibition des réactions allergiques, attribuent à l'inondation des corps stéroïdes, - dont la cortisone - la cause du fléchissement des défenses de l'organisme.

V - LE MAISTRE et THOMPSETT rattachent la gravité de la tuberculose chez trois de leurs malades cortisonés, qui eurent une éclipse prolongée de l'allergie tuberculinique à une inhibition des réactions immunitaires. L'opinion de ces auteurs se heurte ici à celle

d'E. BERNARD qui a montré au contraire que l'affaiblissement de l'allergie diminuait la gravité de l'infection tuberculeuse.

VI - La diminution du taux des anticorps serait pour d'autres auteurs le témoin de l'action de la cortisone. Mais nous avons vu tout à l'heure les réserves qu'il s'imposait de faire quant à l'interprétation de leur taux.

VII - Modifications du tissu collagène. Il est possible qu'en modifiant le tissu collagène et le tissu réticulo-endothélial la cortisone favorise la dissémination des germes, soit par production d'hyaluronidase ou tout autre processus.

VIII - Action anti-inflammatoire - De nombreux travaux ont mis en évidence et étudié l'action modératrice de la cortisone sur les réactions inflammatoires, et il apparaît ici qu'un double mécanisme soit en jeu :

- Mécanisme cellulaire et tissulaire caractérisé par :

a) une diminution des lymphocytes et des éosinophiles dans le sang circulant et dans les lésions inflammatoires accompagnant la réactivité tuberculinique (VOLLMER)

b) Une diminution des fibroblastes et des fibres collagènes d'où inhibition de la fibrose.

Il est assez séduisant d'admettre que la diminution des lymphocytes (cellules inflammatoires habituelles de la tuberculose) conjuguée à la diminution des fibroblastes (la fibrose représente une défense organique importante en limitant les lésions) favorisent l'aggravation et l'extension du processus tuberculeux.

e) Action phagocytaire - Certains auteurs voient l'action phagocytaire des macrophages diminuée (GLAZER). D'autres la voient augmentée (LURIE), ce qui expliquerait la captation en plus grand nombre de bacilles au niveau des alvéoles chez les animaux cortisonés.

- Mécanisme humoral.

La cortisone aurait une action antagoniste de l'histamine, comme en témoignent ses effets thérapeutiques. Elle inhiberait la production d'enzymes à action inflammatoire, ou diminuerait leur activité (enzymes potolytiques, Hyaluronidase...)

Néanmoins l'inhibition de l'histamine n'est pas prouvée.

Commentaires -

Comme nous venons de le voir, les hypothèses soulevées sont nombreuses, faisant intervenir la cortisone sur de multiples aspects de la résistance de l'organisme vis à vis de l'infection tuberculeuse. Il ne vous appartient pas de discriminer leur valeur, ni leur part respective de participation à un mécanisme vraisemblablement très complexe: mais si elles comportent toutes une part de vérité, il en est une cependant qui pourrait expliquer une extension de la maladie tuberculeuse : c'est l'inhibition de la fibrose.

CONCLUSIONS

A l'engouement initial suscité par les effets thérapeutiques remarquables de l'ACTH et de la cortisone au cours d'affections très diverses est venu se joindre bientôt le cri d'alarme lancé par certains auteurs rapportant des observations retentissantes de tuberculose grave, apparue réveillée ou aggravée au cours d'un traitement par ces hormones. Le mécanisme de cette action néfaste vraisemblablement très complexe pouvait être recherchée dans une modification du terrain qui deviendrait favorable au développement de l'infection tuberculeuse.

I - C'est ainsi que nombreux expérimentateurs ont tenté de mettre en lumière une altération des processus immunitaires et allergiques par la corticothérapie, mais leurs travaux les ont conduits à des constatations discordantes voire même contradictoires. Aucun d'eux n'a apporté d'argument décisif. L'accord n'est pas fait. L'interprétation des réactions tuberculiniques est trop délicate pour constituer à elle seule une base solide de départ : l'appréciation qualitative et quantitative de la dimension de la papule et de l'érythème est imparfaite, car elle ne joue que sur l'intensité de la réaction inflammatoire non spécifique; les réactions générales et viscérales sont également assujetties à l'effet anti-inflammatoire de la cortisone. L'évaluation du taux des anticorps spécifiques constitue une méthode tout aussi imparfaite, car il n'est pas prouvé que ce taux représente un état de plus ou moins grande immunité. Il reflèterait plutôt le degré d'évolutivité de la maladie (DUBOS MIDDLEBROK).

Il est difficile d'affirmer un déficit des propriétés allergiques et immunitaires car la nature même de ces propriétés nous échappe et nous ne disposons d'aucun test permettant d'évaluer le potentiel de résistance d'un organisme vis à vis de la tuberculose. Nous devons donc attendre en ce domaine l'appoint de travaux ultérieurs.

II - Cependant d'autres mécanismes assez séduisants peuvent entrer en jeu et donner une explication provisoire ou durable de l'action de la cortisone sur l'extension de la tuberculose :

- l'action dépressive sur les glandes surrénales.

- Son action anti-inflammatoire mettant l'organisme dans un état d'indifférence vis à vis de l'infection, peut être suspectée lorsqu'on constate une lyse des lymphocytes, cellules réactionnelles au processus tuberculeux.

L'effet inhibiteur sur la formation du tissu fibreux (diminution des fibroblastes et des fibres collagènes, processus important de défense naturelle par limitation des lésions) peut également rendre compte de la diffusion et de l'extension tuberculeuses.

Quant à la modification de l'activité hyaluro-indasique du sérum, facteur de diffusion, à la perturbation de la phagocytose, à l'action inhibitrice, sur la formation d'histamine et sur ses effets, leur part de responsabilité éventuelle reste à faire, et nous devons attendre pour cela les résultats d'autres recherches.

Vu : Le Président de Thèse

Professeur BARIETY

Vu : Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris
L. BINET

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

CUMMINGS et HUDGINS -

L'influence de la cortisone sur le choc tuberculinique
chez le cobaye - Dis. chest. Sept. 1952 - 22 n° 3 -
289 -

SHERMAN W.B. -

Cortisone ACTH et Réaction allergique.
Practitioner, avril 1953, 170 - n° 1018 - 347-354

BRYGOO P.R.

Action de la cortisone sur l'intradermo réaction
tuberculinique et la prémunition par le BCG.
Presse Médicale 30 Mai 1953 - 61 N° 37 - 768-769

VOLLMER H.

Effet local de la cortisone sur la réaction à la
tuberculine.
J. Ped. Juillet 1951 39 n° 1 22-32.

BERNARD E. et KREISS -

Action de la cortisone sur l'allergie tuberculeuse.
Revue tuberculose 1951, 15, n° 9 - 802-808.

COSTE F. et P. BOURGEOIS

Action de la cortisone et de l'ACTH :
A/ Sur la tuberculose expérimentale du cobaye
B/ Sur l'allergie tuberculinique de l'homme
et du cobaye
Revue de la tuberculose 1951 - 15 - n° 7-8
698-704

STOERK H.C.

Inhibition of tuberculin reaction by cortisone in
vaccinated guinea pigs
Feder. Proc. 1950 - 9 345

LONG JB et FAVOUR

The ability of ACTH and cortisone to alter delayed
type bacterial hypersensitivity
Bull-Johns Hopk Hosp 1950 - 87- 186

OSGOOD C.K. et FAVOUR C.B.

The effect of adrenocorticotrophic hormone on inflammation
due to tuberculin hypersensitivity and turpentine and
on circulating antibody levels.
J. Exp. Med 1951 - 94 - 415

DERBES V.J. et al.

Response of Tuberculin skin test to ACTH and Cortisone
in tuberculous guinea pigs.
Proc. Soc. Exp. Biol Med. 1950 75 423

SHELDON WH et al

Faiture of ACTH on cortisone to suppress tuberculin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950 75 616

PARAF

Tuberculose et grossesse
Entretiens de BICHAT - 1951

LONG D.A. et MILES A.A.

Opposite action of thyroid and adrenal hormones in
allergic hypersensitivity -
The Lancet I. 492 1950

SCHWITZ S., de SEZE, THIERRY -

Stéroïdes hormonaux et réaction inflammatoire.
Sem. des Hx. 1951

HARRIS S. et HARRIS T.

Effect of cortisone on some reaction of hypersensitivity
in laboratory animales.
Proc. Soc. Exp. Biol and Med. 74 - 106 - 1950

FISCHEL

The relation of Adrenal Corticoid activity to immun
response.
BUL. New-york Acad of Med 1950 26-255

FREEMAN S.

The effect of ACTH on patients with pulmonary tuberculosis. In note JR : Proceed of the Inst. clinical ACTH conference, p. 509 - Philadelphia 1950 - Blackiston.

SOLOTOROWSKI, GREGORY, STOERK

Loss of protection by vaccination following cortisone treatment in mice with experimentally induced tuberculosis proceed.
Soc. Exp. Biol. and Med. 1951 - T. 76 286 2888

J. PARAF et J. DESBORDES

Inhibition du phénomène de Koch par injection préalable d'ACTH.
C.r. soc. Biol. 23 Décembre 1950
Presse Médicale Lix 206-207 - 17 Fév. 1951.

M. BOIRON

La réaction d'hémagglutination de DUBOS-MIDDLEBROOK
France médicale - Mai 1951 - n° 5

LURIE M. ZEPPASODI

Constitutional factors in resistance to infection
Effect of cortisone on pathogenesis of tuberculosis
Science vol. 113 p. 234 March. 1951

HALPERN

Cortisone et R. tuberculéniques chez le cobaye.
Soc. Allergie 1951
